

## گزارش مورد

# گزارش یک مورد فیبرودیسپلازی استخوانی شونده پیشرونده

دکتر مرتضی اولادنی\*<sup>۱</sup>، طاهره حدادی<sup>۲</sup>، دکتر انورسادات کیان مهر<sup>۳</sup>، دکتر نادر منصور سمائی<sup>۴</sup>، دکتر مهرداد آقایی<sup>۵</sup>

۱- مرکز تحقیقات ناهنجاری‌های مادرزادی گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۲- استادیار، گروه ژنتیک انسانی، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۳- کارشناس پرستاری، بیمارستان شهید صیاد شیرازی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۴- استادیار، گروه زیست فناوری، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۵- مرکز تحقیقات روماتولوژی گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۶- دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

## چکیده

فیبرودیسپلازی استخوانی شونده پیشرونده بیماری بسیار نادر با توارث اتوزومال غالب، شدت بیان متغیر و نفوذ کامل است. میزان شیوع آن یک در دو میلیون نفر تخمین زده می‌شود و توسط جهش در ژن ACVRI که کد کننده رسپتور نوع ۱ پروتئین مورفوژنیک استخوانی است؛ ایجاد می‌گردد. تاکنون ۱۵ جهش در این ژن گزارش شده است. اکثریت موارد این بیماری ناشی از جهش‌های جدید است که به صورت اسپورادیک نمایان می‌شوند. در این مقاله یک دختر ۲۰ ساله که به مدت ۱۱ سال از فیبرودیسپلازی استخوانی شونده پیشرونده رنج می‌برد معرفی شده است.

**کلید واژه‌ها:** فیبرودیسپلازی استخوانی شونده، پیشرونده، ACVRI، اتوزومال غالب

\* نویسنده مسؤول: دکتر مرتضی اولادنی، پست الکترونیکی [oladnabidozin@yahoo.com](mailto:oladnabidozin@yahoo.com)

نشانی: گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، دانشکده فناوری‌های نوین، تلفن ۰۱۷-۳۲۴۲۵۹۹۵، نمابر ۳۲۴۳۰۵۶۴

وصول مقاله: ۱۳۹۵/۲/۵، اصلاح نهایی: ۱۳۹۶/۲/۲، پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۲/۲

## مقدمه

فیبرودیسپلازی استخوانی شونده پیشرونده (FOP) (Fibrodysplasia ossificans progressive) یک اختلال نادر ژنتیکی ناتوان کننده با توارث اتوزومال غالب و نفوذ کامل بافت همبند است. شیوع این بیماری یک در دو میلیون نفر بوده و هیچ گونه ارجحیت نژادی، قومیتی، جغرافیایی و جنسیتی در مورد آن مطرح نیست (۴-۱). مشخصه‌های اصلی این بیماران ناهنجاری‌های مادرزادی در شکل خاص انگشت شست دست و پا است. به علت کاهش برازندگی تولید مثلی و کاهش امید به زندگی این بیماران، اکثریت موارد این بیماری ناشی از جهش‌های جدید خودبه‌خودی و به صورت اسپورادیک است (۵-۶). اکثریت افراد مبتلا به FOP در ۲۰ سالگی بی‌حرکتند و مرگ آنها اغلب به علت عوارض ریوی ناشی از محدودیت حرکت قفسه‌سینه رخ می‌دهد (۷-۸). این بیماری به علت جهش در یکی از کپی‌های ژن کد کننده رسپتور نوع ۱ پروتئین مورفوژنیک استخوانی که ACVRI (Activin A Receptor Type 1) نامیده می‌شود؛ ایجاد می‌گردد. این ژن بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۲ (2q23-24) قرار دارد (۹-۱۱). تاکنون ۱۵ جهش هتروزیگوت از نوع جهش بد معنی و یک جهش حذف ۳ جفت بازی در نواحی حفاظت شده این ژن

گزارش شده است. آنالیز مستقیم عملکردی و مدل‌سازی پروتئینی نشان داده که همه این جهش‌ها از نوع جهش‌های به‌دست آوردن عملکرد است. تخمین زده شده که حدود ۳۵۰۰ بیمار مبتلا به FOP در جهان وجود دارند؛ ولی تاکنون حدود ۸۰۰ مورد از آن گزارش شده است (۱۳-۹). هدف از این گزارش، معرفی یک مورد دختر ۲۰ ساله است که به مدت ۱۱ سال از این بیماری رنج می‌برد و با محدودیت شدید حرکتی در تمام مفاصل بدن روبرو است.

## معرفی بیمار

بیمار دختر ۲۱ ساله از قومیت ترکمن و پنجمین فرزند والدین بدون نسبت خویشاوندی است. بیمار دارای سه برادر و یک خواهر سالم است. بیماری این دختر از ۹ سالگی ظهور پیدا کرد و به دلیل تورم حاصل از ترومایی که پشت گردنش وارد شد؛ به پزشک مراجعه نمود و در ابتدا تشخیص صحیح ارائه نگردید. به تدریج این تورم سفت و کوچک‌تر و قابل لمس گردید و همزمان توده‌های متعددی به موازات ستون فقرات این بیمار رشد نمود و سفت گردید. این توده‌ها دردناک بوده و محدودیت حرکتی در ستون فقرات ایجاد نمودند. بعد از مدتی توده دیگری زیر چانه رشد نمود که بسیار بزرگ و دردناک بود و بعد از چند روز کوچک و کوچک‌تر و بدون حس و درد گردید. هنوز توده کوچکی از



شکل ۱: فیبرودیسیپلازی پیشرونده استخوانی  
 (الف) توده زیر گردن؛ (ب) محدودیت در اندام‌های حرکتی و استخوانی شدن عضلات پشت؛ (ج) نمایی از دندان‌های شکسته شده؛ (د) زخم بستر در ناحیه تروکانتر فمور و استخوان خاجی و پشت گردن

است؛ نمی‌توان بیمار را به پهلو تغییر وضعیت داد. از آنجایی که دست‌ها نیز با زاویه بین ۹۰ تا ۱۳۰ درجه خشک شده است؛ نمی‌توان بیمار را به روی شکم قرار داد. به هیچ عنوان قادر به نشستن یا حتی خم شدن نیست و ستون فقرات و مفاصل متصل به آن غیرقابل انعطاف است. زخم بستر در ناحیه تروکانتر فمور و استخوان خاجی و پشت گردن مشاهده می‌گردد (شکل یک - د). دفورمیتی انگشتان دست به صورت زاویه‌دار به داخل دیده می‌شود. بیمار هیچ‌گونه سابقه فامیلی ندارد و از نظر هوش و حافظه کاملاً طبیعی است. حس لامسه در سراسر بدن طبیعی است.

#### بحث

معمولاً بیماری فیبرودیسیپلازی استخوانی شونده پیشرونده در میانگین سنی ۵ سالگی مشخص می‌شود و افراد مبتلا به این بیماری اسکلت طبیعی دارند و اساساً نقص در بافت همبند آنها است. بنابراین اصلاحی به عنوان میوزیت استخوانی شونده پیشرونده که نیز به این بیماری گفته می‌شود اسم نامناسبی است (۱۴). استخوان‌سازی هترتوپیک پیشرونده بافت همبند منجر به عدم تحرک، کاهش وزن، عوارض ریوی و نارسایی قفسه‌سینه می‌شود. اکثریت موارد FOP در دهه دوم عمر ویلچر نشین شده و معمولاً تسلیم عوارض و نارسایی‌های تنفسی می‌شوند. از دیگر ویژگی‌های این بیماری سفتی گردن است. پزشکان باید از ارتباط بین FOP و دفورمیتی انگشت شست پا و دست که اولین نشانه هشداردهنده است؛ آگاه باشند. بچه‌های با FOP به جز وجود بدشکلی‌های انگشت شست پا (هالوکس والگوس) در بدو تولد ظاهر طبیعی دارند. صحبت‌های ناامیدانه این کودکان را به سوی تسلیم شدن پیش می‌برد. اغلب متخصصین کودکان، ارتوپدی و ژنتیک در بین اولین مشاوران بررسی کودکان با ناهنجاری‌های مادرزادی انگشت شست هستند که به عنوان ویژگی اصلی FOP مطرح است (۱۵).

اختلال در بروز صفات ثانویه جنسی در بیماران و آموره در دختران نیز گزارش شده است (۱۶ و ۱۷). در بیمار ما نیز صفات ثانویه جنسی نسبت به سن دارای تاخیر بود. محدودیت حرکات گردن این بیماران گاهی با سندرم Klippel feil اشتباه می‌شود (۱۶). در مراحل فعال بیماری استروئید و وارفارین مؤثر دانسته شده است

توده‌های قبلی در زیر گردن بیمار مشاهده می‌شود (شکل یک-الف). تا دو ماه توده دیگری رشد نکرد تا این که بعد از دو ماه دست‌ها و پاها متورم گردید. در طول ۲۴ ساعت تورم کم شد و خشکی مفاصل جای تورم را گرفت. خشکی مفاصل از سمت پروگزیمال اندام‌ها شروع شد و در گذر زمان به قسمت‌های دیستال اندام پیشرفت نمود. در این زمان دوباره به پزشک مراجعه کرده و با انجام آزمایشات CBC، ESR و گرافی مفاصل و نهایتاً بیوپسی، بیماری تشخیص داده شد. به منظور جلوگیری از انجام اقدامات تهاجمی مانند نمونه‌گیری‌های وریدی و تزریقات که به تبع آن باعث ایجاد توده در محل می‌گردید؛ بیمار با رضایت شخصی والدین به منزل انتقال داده شد و انجام هرگونه اقدامات پاراکلینیکی، طبی و دارویی متوقف گردید. چند روز بعد از این که به منزل آورده شد؛ صورت بیمار دچار تورم شدیدی گردید به صورتی که پلک‌ها باز نمی‌شد و لب‌ها قفل شده بود. این تورم دردناک بعد از ۲۴ ساعت رفع شد و سفتی و خشکی جای آن را گرفت تا حدی که از آن زمان تاکنون، بیمار قادر به باز کردن دهان نیست و تکلم فقط از طریق حرکت لب‌ها صورت می‌گیرد. در معاینات فیزیکی دفورمیتی تمام مفاصل به صورت واضح دیده می‌شود. محدودیت حرکتی در چهار اندام و بی‌حرکتی گردن، ستون فقرات، لگن و مفصل چانه به صورت بارز دیده می‌شود و بیمار کاملاً ناتوان است (شکل یک - ب).

حرکات مفاصل به صورت محدود در انگشتان دست‌ها و پاها وجود دارد؛ ولی از ناحیه مچ به بالا غیرقابل حرکت است. توده‌های استخوانی نابجا در کشاله ران و لگن وجود دارند. محدودیت حرکتی قفسه‌سینه به صورتی است که قادر به انجام دم و بازدم عمیق نیست و توانایی سرفه و عطسه را ندارد. بی‌حرکتی مفصل چانه باعث شده دندان‌های جلو به منظور غذا دادن به بیمار شکسته شود (شکل یک - ج). معاینه دندان‌ها امکان‌پذیر نیست و به هیچ نحوی زبان بیمار دیده نمی‌شود. بیمار توانایی لبخند زدن ندارد. در گذر زمان بیمار به شدت لاغر و نحیف شده و استخوان‌ها بیرون زده و محل استخوان خاجی دچار زخم بستر شده است. از آنجایی که پاها نسبت به لگن در زاویه تقریباً ۹۰ درجه خشک و بی‌حرکت شده

می‌شود. در موارد غیر معمول، تورم ابتدا در گردن یا سطح خلفی از تنه و در کمربند شانه‌ای و سرانجام در قسمت پروکسیمال از اندام‌ها ظاهر می‌شود. جایگاه درگیری ممکن است به وسیله صدمات محل درگیری تعیین شود. این تورم معمولاً کوچک است. اگرچه در زمانی ممکن است به بزرگی یک تخم مرغ و یا سیب شود. در مرحله حاد، آنها دردناک بوده و همراه با درجه پایین تب بروز می‌یابند (۱۶-۱۴ و ۱۹ و ۲۰). در بیماری که در این مقاله گزارش گردید؛ در ابتدا بیماری با تورما ایجاد شد و سپس بالینی بیماری نیز همان گونه که برای این بیماران شرح داده شد؛ برای بیمار این مطالعه نیز اتفاق افتاد. بیمار ما یک نمونه اسپورادیک است و کاملاً ناتوان است. از محدودیت این مطالعه می‌توان به عدم انجام آزمایش ژنتیک برای تعیین جهش ژنی اشاره نمود.

### نتیجه گیری

تشخیص به موقع و زودهنگام فیبرودیسیپلازی استخوانی شونده پیشرونده و دوری کردن از عوامل تحریک استخوانی کننده برای این بیماران می‌تواند طول عمر آنان را افزایش و ناتوانی جسمی و حرکتی را تا حد زیادی کاهش دهد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از بیمار و خانواده محترم وی که همکاری زیادی در جهت ارزیابی بالینی داشتند؛ سپاسگزاری می‌گردد.

### References

- Gregson CL, Hollingworth P, Williams M, Petrie KA, Bullock AN, Brown MA, et al. A novel ACVR1 mutation in the glycine/serine-rich domain found in the most benign case of a fibrodysplasia ossificans progressiva variant reported to date. *Bone*. 2011 Mar; 48(3): 654-58. doi: 10.1016/j.bone.2010.10.164
- Petrie KA, Lee WH, Bullock AN, Pointon JJ, Smith R, Russell RG, et al. Novel mutations in ACVR1 result in atypical features in two fibrodysplasia ossificans progressiva patients. *PLoS One*. 2009; 4(3): e5005. doi: 10.1371/journal.pone.0005005
- Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho TJ, Choi IH, Connor JM, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet*. 2006 May; 38(5): 525-27. doi: 10.1038/ng1783
- Morales-Piga A, Kaplan FS. Osteochondral diseases and fibrodysplasia ossificans progressiva. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 686: 335-48. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8\_19
- Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Deirmengian GK, Gupta R, Delai P, et al. The phenotype of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clinic Rev Bone Miner Metab*. 2005; 3: 183. doi:10.1385/BMM:3:3-4:183
- Glaser DL, Kaplan FS. Treatment considerations for the management of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2005; 3: 243. doi:10.1385/BMM:3:3-4:243
- Kusssmaul WG, Esmail AN, Sagar Y, Ross J, Gregory S, Kaplan FS. Pulmonary and cardiac function in advanced fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Res*. 1998 Jan; (346): 104-9.
- Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor JM, Glaser DL,

(۱۸). فیزیوتراپی برای حفظ دامنه حرکات مفاصل در این بیماران کمک کننده است و جراحی در این بیماران توصیه نمی‌شود. زیرا باعث تشدید استخوان سازی نابجا در محل جراحی می‌گردد. سطح بالای الکالین فسفاتاز در نواحی از استخوانی شدن اکتویپیک صورت می‌گیرد. فیبرهای عضلانی دچار آتروفی ثانویه و تغییرات تحلیل رونده هستند و بعداً کلسیمی شدن و استخوانی شدن در بافت‌های مزودرم اتفاق می‌افتد و گاهیگاهی ممکن است FOP از سارکوما استئوژنیک سخت باشد. FOP در بیماران به وسیله کلسیمی شدن و استخوانی شدن پیشرونده عضلات بافت‌های نرم، تاندوم‌ها و نیام ماهیچه‌ها صورت می‌پذیرد. طی هفته‌های اول، قرمزی دردناک، تورم، گرمی و حساسیت به لمس در این بیماران ایجاد می‌گردد. سپس دردها کاهش و سفتی افزایش می‌یابد و بعد از چندین هفته تورم ناپدید و ضایعات سخت می‌شوند. متعاقباً ناتوانی شدید در بیمار ظاهر شده و دوره این بیماری به طور ثابت و پایدار پیشرفت می‌کند و سرانجام بیمار ناتوان می‌گردد. هیچ درمان اختصاصی برای آن وجود ندارد. هرچند درمان با هورمون آدرنو کورتیکو تروفیک نتایج مشکوکی را برای بعضی بیماران به ارمغان آورده است. عمل جراحی برای برداشتن ترومای جراحی این بیماری ناامید کننده است و باعث گسترش استخوانی شدن می‌شود. بیوپسی باعث شعله‌ور شدن بیماری از طریق مکانیسم‌های ناشناخته

- Carroll L, et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. *Hum Mutat*. 2009 Mar; 30(3): 379-90. doi: 10.1002/humu.20868
- Bocciardi R, Bordo D, Di Duca M, Di Rocco M, Ravazzolo R. Mutational analysis of the ACVR1 gene in Italian patients affected with fibrodysplasia ossificans progressiva: confirmations and advancements. *Eur J Hum Genet*. 2009 Mar; 17(3): 311-18. doi: 10.1038/ejhg.2008.178
- Ratbi I, Borcciadi R, Regragui A, Ravazzolo R, Sefiani A. Rarely occurring mutation of ACVR1 gene in Moroccan patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rheumatol*. 2010 Jan; 29(1): 119-21. doi: 10.1007/s10067-009-1283-z
- Joziassse IC, Smith KA, Chocron S, van Dinther M, Guryev V, van de Smagt JJ, et al. ALK2 mutation in a patient with Down's syndrome and a congenital heart defect. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19(4): 389-93. doi: 10.1038/ejhg.2010.224
- Whyte MP, Wenkert D, Demertzis JL, DiCarlo EF, Westenberg E, Mumm S. Fibrodysplasia ossificans progressiva: middle-age onset of heterotopic ossification from a unique missense mutation (c.974G>C, p.G325A) in ACVR1. *J Bone Miner Res*. 2012 Mar; 27(3): 729-37. doi: 10.1002/jbmr.1473
- Smith KA, Joziassse IC, Chocron S, van Dinther M, Guryev V, Verhoeven MC, et al. Dominant-negative ALK2 allele associates with congenital heart defects. *Circulation*. 2009 Jun; 119(24): 3062-69. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843714
- Furuya H, Ikezoe K, Wang L, Ohyagi Y, Motomura K, Fujii N, et al. A unique case of fibrodysplasia ossificans progressiva with an ACVR1 mutation, G356D, other than the

common mutation (R206H). *Am J Med Genet A*. 2008 Feb; 146A(4): 459-63. doi: 10.1002/ajmg.a.32151

15. Pacifici M, Shore EM. Common mutations in ALK2/ACVR1, a multi-faceted receptor, have roles in distinct pediatric musculoskeletal and neural orphan disorders. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016 Feb; 27: 93-104. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.12.007

16. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical and Genetic Aspects. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 80. doi: 10.1186/1750-1172-6-80

17. Connor JM, Evans DA. Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients. *J Bone Joint Surg Br*. 1982; 64(1): 76-83.

18. Fonseca JE, Branco JC, Reis J, Evangelista T, Tavares V, Gomes AR, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2000 Nov-Dec; 18(6): 749-52.

19. Schaffer AA, Kaplan FS, Tracy MR, O'Brien ML, Dormans JP, Shore EM, et al. Developmental anomalies of the cervical spine in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva are distinctly different from those in patients with Klippel-Feil syndrome: clues from the BMP signaling pathway. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Jun; 30(12): 1379-85.

20. Kaplan FS, Xu M, Glaser DL, Collins F, Connor M, Kitterman J, et al. Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics*. 2008 May; 121(5): e1295-300. doi: 10.1542/peds.2007-1980.

## Case Report

# Fibrodysplasia ossificans progressive: A case report

Oladnabi M (Ph.D)<sup>\*1,2</sup>, Haddadi T (B.Sc)<sup>3</sup>, Kianmehr A (Ph.D)<sup>1,4</sup>  
Mansour Samaei N (MD, Ph.D)<sup>1,2</sup>, Aghaie M (M.D)<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Gorgan Congenital Malformations Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

<sup>2</sup>Assistant Professor, Department of Medical Genetics, School of Advanced Technologies in Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. <sup>3</sup>Nurse, Sayad Shirazi Hospital, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. <sup>4</sup>Assistant Professor, Department of Medical Biotechnology, School of Advanced Technologies in Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. <sup>5</sup>Golestan Rheumatology Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. <sup>6</sup>Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

---

## Abstract

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is an extremely rare autosomal dominant disorder having variable expressivity with complete penetrance. FOP incidence has been estimated to be 1 per 2 million. FOP caused by mutations in ACVR1 gene encoding bone morphogenetic protein type-1 receptor. To date, 15 types of mutations have been reported. The majority of cases were determined to be the result of a new mutation occurring sporadically. Here we report a 20 years old girl who's suffering FOP for 11 years.

**Keywords:** Fibrodysplasia ossificans progressiva, ACVR1, Autosomal dominant

---

\* **Corresponding Author:** Oladnabi M (Ph.D), E-mail: [oladnabidozin@yahoo.com](mailto:oladnabidozin@yahoo.com)

Received 24 Apr 2016

Revised 22 Apr 2017

Accepted 22 Apr 2017